УДК 616-006.66-085:615.277.3/.4

ЗНАЧЕНИЕ МОДЕЛИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Рыжова Н.И., Дерягина В.П., Савлучинская Л.А.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: blood-research@yandex.ru

В экспериментальной онкологии продолжается поиск и использование адекватных моделей для проведения исследований с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии. Как следует из литературного обзора проведенных работ, одной из таких моделей является аденокарцинома Эрлиха (АКЭ), существующая в виде двух штаммов – подкожного и асцитного. Она обладает высокой скоростью роста, хорошей воспроизводимостью, относительным постоянством морфологических и биологических характеристик, что позволяет тестировать новые препараты и изучать механизмы их противоопухолевого действия .В обзоре рассмотрено использование модели в различных экспериментальных исследованиях: при тестировании новых противоопухолевых химиопрепаратов, факторов некроза опухолей, эффективно ингибирующих рост опухолей, при изучении нанопрепаратов, обладающих адресной доставкой к специфическим мишеням. На модели АКЭ проанализированы результаты работ, по применению растительных модификаторов с целью повышения эффективности химиотерапии и снижения токсического действия цитостатика. Данная экспериментальная модель является также перспективной для изучения механизмов действия трансфекции с использованием белкового компонента апоптина, участвующего во многих метаболических и пролиферативных процессах в опухолевых клетках, противоопухолевой резистентности и противоопухолевого иммунитета. Представлены работы, связанные с изучением роли макрофагов в прогрессии опухолей, которая рассматривается, как ингибирующая, так и стимулирующая опухолевый рост. Модель аденокарциномы с успехом используется для изучения влияния фотодинамических эффектов на морфогенез опухолевого повреждения. Рассмотрены работы, посвященные противоопухолевому действию облучения и магнитных полей.

Ключевые слова: аденокарцинома Эрлиха, противоопухолевые препараты, канцерогенез, химические и физические факторы

THE VALUE OF THE MODEL OF EHRLICH ADENOCARCINOMA IN THE STUDY OF THE MECHANISMS OF CARCINOGENESIS, AND ANTITUMOR ACTIVITY OF CHEMICAL AND PHYSICAL FACTORS

Ryzhova N.I., Deryagina V.P., Savluchinskaya L.A.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin NMRCO», Moscow, e-mail: blood-research@yandex.ru

In experimental Oncology, the search and use of adequate models for research to improve the effectiveness of anticancer therapy continues. As follows from the literature review of the work, one of these models is the Ehrlich adenocarcinoma (AE), which exists in the form of two strains – subcutaneous and ascitic. It has a high growth rate, good reproducibility, relative constancy of morphological and biological characteristics, which allows you to test new drugs and study the mechanisms of their antitumor action .The review considers the use of the model in various experimental studies in the testing of new antitumor chemotherapy, tumor necrosis factors effectively inhibiting tumor growth, in the study of nanopreparations with targeted delivery to specific targets. The results of the work on the use of plant modifiers to improve the effectiveness of chemotherapy and reduce the toxic effect of cytostatics are analyzed on the model of AE. This experimental model is also promising for studying the mechanisms of action of transfection using the protein component of apoptin involved in many metabolic and proliferative processes in tumor cells, antitumor resistance and antitumor immunity. The work related to the study of the role of macrophages in tumor progression, which is considered as inhibiting and stimulating tumor growth, is presented. The adenocarcinoma model has been successfully used to study the effect of photodynamic effects on the morphogenesis of tumor damage. The works devoted to the antitumor effect of irradiation and magnetic fields are considered. In experimental oncology the search and use of adequate models for research to improve the effectiveness of anticancer therapy continues. As follows from the literature review of the work, one of these models is the Ehrlich adenocarcinoma, which exists in the form of two strains – subcutaneous and ascitic. It has a high growth rate, good reproducibility, constant morphological and biological characteristics, which allows you to test new drugs and study the mechanisms of their antitumor action.

Keywords: Ehrlich adenocarcinoma, anticancer drugs, carcinogenesis, chemical and physical factors

Несмотря на успехи в диагностике и терапии рака, лечение этого заболевания продолжает оставаться актуальной задачей. Клинические и экспериментальные исследования, проводимые в настоящее время, без сомнения, помогают в её решении. Анализ текущих научных исследований указывает на смену парадигмы в онкологии, базирующуюся наряду с традиционным гистопатологическим исследованием новообразований на изучении роли в опухолевом процессе генов, активирующих или дезактивирующих сигнальные пути в клетках [1]. Это, в свою очередь, привело к расширению использования экспериментальных моделей, не только для изучения

гистологических и иммунологических особенностей опухолей, но и молекулярных механизмов возникновения онкологических заболеваний, что даёт более широкие возможности для изучения патогенеза и причин опухолевого процесса, эффективности и безопасности лекарственных препаратов с целью их дальнейшего внедрения в клиническую практику, а также для разработки методов профилактики.

Данная работа посвящена анализу результатов исследований, посвященных изучению механизмов канцерогенеза, противоопухолевому эффекту химических и физических факторов на модели аденокарциномы Эрлиха. Будет проведена оценка возможности использования данной модели для задач экспериментальной онкологии и повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Для реализации этих задач активно проводится поиск адекватных экспериментальных моделей. По данным литературы, одна из этих моделей – аденокарцинома Эрлиха (АКЭ). Исходной опухолью для неё послужил спонтанный рак молочной железы самок мышей, асцитный вариант которой был получен в 1932 г. [2]. Перевиваемость опухолевых клеток АКЭ составляет 100%. По гистологическому строению – это недифференцированная опухоль, утратившая эпителиальный характер. Опухоль Эрлиха существует в виде двух штаммов: подкожного и асцитного. Латентный период после перевивки составляет 4–6 дней. Средняя продолжительность жизни при внутрибрюшинном введении – 10–16 дней, при подкожной перевивке – 16–20 дней [3]. Такие свойства АКЭ, как скорость роста, хорошая воспроизводимость, относительное постоянство морфологических и биологических свойств, позволяет использовать ее в экспериментальной онкологии.

Она незаменима в области экспериментальной терапии опухолей, особенно при первичном отборе противоопухолевых препаратов. Действительно, химиотерапия и сегодня, остается одним из основных способов воздействия на опухоль. Химиопрепараты, обладая высоким цитостатическим эффектом, одновременно вызывают и сильное токсическое действие на весь организм. В связи с этим требуется постоянный поиск и использование новых современных методик и адекватных экспериментальных моделей, позволяющих, с одной стороны, найти новые возможности использования этих моделей, а с другой – изучать механизмы действия противоопухолевых препаратов, в том числе цитостатиков, с целью повышения их эффективности и снижения токсического действия.

Создание лекарственных форм, в которых полимер выступает в качестве носителя лекарственного вещества, является одним из актуальных направлений в онкологии. На трансплантируемой АКЭ были проведены исследования с липидным композитом, содержащим липосомальную/мециллярную формы цисплатины и инкапсулированного наноферромагнетика. Показано, что препарат имел выраженный противоопухолевый эффект, оказывая слабое токсическое действие на клеточном и тканевом уровнях. Уточнён механизм его противоопухолевого эффекта, обусловленный не только прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, но также и усилением реактивности соединительной ткани, за счет которой опухолевый узел при введении липидного композита на 60% оказывался замещенным [4]. При использовании композиционных препаратов в клинической практике у них также отмечается уменьшение токсического действия и тем самым повышается их пролонгированное противоопухолевое действие и появляется возможность осуществлять целенаправленный транспорт к органам-мишеням [5].

Усиление эффективности химиотерапевтического лечения продолжает оставаться актуальной задачей онкофармакологии. Это может быть достигнуто за счет снижения чувствительности здоровых тканей к противоопухолевым агентам. Целью работы [6] было исследование противоопухолевого и цитопротекторного эффекта игибитора mTOR рапамицина (RAP) в сочетании с паклитакселом на модели перевиваемой солидной АКЭ. Введение паклитаксела оказывало выраженный токсический эффект на опухолевые клетки в криптах тощей кишки мышей по сравнению с контролем, в то время, как RAP значительно снижал уровни токсичности химиопрепарата и апоптоза в криптах. Таким образом, использование RAP в терапии с паклитакселом показало протективное действие на здоровые клетки кишки и усилило противоопухолевый эффект на модели перевиваемой карциномы Эрлиха (прирост опухолевого узла при комбинированном действии составил 30–73% при $p < 0,05$ на 25 сутки опыта).

Аденокарцинома Эрлиха в качестве экспериментальной модели была использована при исследовании семейства факторов некроза опухолей (ФНО), в частности (ФНО-а), который рассматривается в качестве перспективных противоопухолевых препаратов, способных ингибировать рост опухолей, вызывая в том числе геморрагический некроз [7]. В то же время слабый терапевтический эффект ФНО-альфа явля-

ется препятствием для его широкого применения в медицине. С этой целью был исследован комбинированный препарат, содержащий ФНО-а и препарат производных гематопорфирина – (ПГП) – синергист ФНО-а, обладающий сходным с ним механизмом противоопухолевого действия. Сравнительное исследование токсических свойств ПГП- ФНО-альфа и ФНО-альфа показало, что первый из них отличается более низким уровнем токсичности и повышенным противоопухолевым потенциалом по сравнению с ФНО-альфа [8]. Деструкция опухолевых клеток под действием препарата ФНО-альфа сопровождается образованием тромбов, разрушением кровеносных сосудов опухолей и накоплением в опухолевой ткани CD3-клеток, что свидетельствует об индукции противоопухолевой иммунной реакции [9, 10]. Полученные данные подтверждают тот факт, что ФНО-альфа человека при транспортировке к клеткам-мишеням обладает противоопухолевым действием, которое реализуется через механизмы, характерные для природного ФНО-альфа.

Длительное успешное изучение химиотерапевтических препаратов на модели АКЭ позволило применить ее для более широкого круга экспериментальных задач, в том числе при тестировании новых лекарственных форм. Перевиваемый штамм АКЭ оказался адекватной моделью для проведения экспериментальной оценки способности флюоресцентных наночастиц связываться с опухолевыми клетками. Успехи в развитии нанотехнологий свидетельствуют о возможности применения их для этих целей [11, 12]. Современные методы синтеза и модификации НЧ создают предпосылки для их биологического и медицинского использования . Продемонстрирована связь формы наночастиц с возможностью трансмембранного транспорта в клетку и их способностью изменять функциональную активность не только нормальных, но и трансформированных клеток. Например, соединения ванадия обладают противоопухолевым действием, запуская клетки в апоптоз и /или активируя в них опухолесупрессирующие гены [13]. Экспериментальное изучение противоопухолевых эффектов наночастиц на АКЭ может быть полезным для их дальнейшего использования в лечении онкологических заболеваний, а также для оптимизации применяемых схем химиотерапии. Синтезированные наночастицы ортованадатов редкоземельных металлов (сферические, веретеноподобные и стержнеподобные) обладали различным потенциалом связывания с клетками. Методами люминесцентной микроскопии и спектроскопии установлено, что противоопухолевой активностью *in vivo* обладали все формы наночастиц, а *in vitro* – только сферические и веретеноподобные способны отличать стволовые раковые клетки. Механизм реализации противоопухолевого эффекта *in vivo* зависел от формы, концентрации наночастиц и характера модификации опухолевых прекурсоров разной степени дифференцировки [14, 15].

Модель АКЭ, имея хорошую воспроизводимость, как при внутрибрюшинном, так и при подкожном введениях, отличается высокой чувствительностью к действию тестируемых препаратов, что оказалось полезным при изучении противоопухолевого действия модификаторов биологических веществ, в том числе растительного происхождения. В последние годы накоплено значительное количество данных о применении модификаторов в качестве средств, усиливающих эффективность химиотерапии [16, 17). Они являются перспективным объектом исследования в области онкотерапии из-за наличия антимутагенного, антиоксидантного и антиангиогенныъх свойств. К таким веществам могут быть отнесены полипренолы (ПП), природные полисахариды (пектины, хитозаны, фукоиданы), фуллеренолы и аканиты, которые путем воздействия на регуляторные структуры организма повышают его противоопухолевую резистентность. Так, при изучении полипренольного препарата Ропрена ,полученного из хвои ели – *Picea abies* L. Karst. показано, что он способен усиливать индукцию интерферона (ИФН) в сыворотке крови животных, а в комплексной терапии с циклофосфаном (ЦФ) на модели АКЭ, полипренол на 50% увеличивал продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем и на 25% по сравнению с (ЦФ), а также уменьшал токсическое действие цитостатика, не снижая при этом его противоопухолевую активность [18]. При поступлении в организм растительные ПП метаболизируются в долихолы (2,3-дигидролипренолы). Известно, что полисахарид лентинан, составляющий основную массу полисахаридного комплекса грибов *Lentinus edodes* (Шиитаке), обладает иммуномодулирующим действием, активируя звено неспецифической противоопухолевой защиты. На модели перевиваемой АКЭ изучено действие водной суспензии грибов (ВСГ) *Lentinus edodes* на рост опухоли. Показано, что пероральное введение суспензии приводило к торможению роста опухолей на 42–53% ($p < 0,05$; $p < 0,01$), стимулируя функциональную активность перитонеальных макрофагов [19]. Проведение сравни-

тельного исследования действия двух видов полипренолов (очищенных и неочищенных от долихолов) с ЦФ на модели АКЭ показало более выраженную противоопухолевую активность неочищенных полипренолов и повышение эффективности цитостатика. Следует отметить, что в последние годы резко увеличилось количество исследований по изучению долихолфосфатного цикла (ДФЦ). Этот цикл является одним из ключевых процессов в организме человека, в результате чего происходит гликолизирование жиров и белков с образованием гликопротеидов, которыми в организме человека являются рецепторы, белки плазмы, некоторые факторы роста, гормоны, ферменты, иммуноглобулины. Патологические изменения в ДФЦ приводят к целому ряду нарушений и развитию патологических процессов, например таких, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, онкологические заболевания. Поэтому проведение такого рода исследований может быть полезным для профилактики и лечения.

Аналогичный эффект по усилению противоопухолевого эффекта был получен при комбинированном применении с ЦФ природных полисахаридов (пектины, хитозаны) [20]. Изучение комбинации фукоиданов из семейства сульфатированных полисахаридов (встречающихся в морских бурых водорослях и в некоторых морских беспозвоночных) с ЦФ показало противоопухолевое действие на модели АКЭ. Установлено, что фукоидан обладает антикоагулянтной, антитромботической, противовирусной и противовоспалительной активностью, препятствует фиксации *Helicobacter pylori* на слизистой желудка, подавляет новообразование сосудов, а также проявляет антиметастатическое действие [21]. Полученные данные свидетельствуют о возможности их применения в клинической практике и о способности повысить продолжительность и качество жизни онкологических больных. В комплексе с циклофосфаном показана противоопухолевая активность компонентов полифенольного комплекса из травы *Zostera marina*, изученных в профилактическом и лечебном режимах [22].

На экспериментальной модели АКЭ изучена противоопухолевая и антиметастатическая активность железосодержащих фулеренолов – мощных антиоксидантов прямого действия, обладающих защитным действием от ионизирующей ионизации и противоопухолевый эффект стандартизованной настойки *Aconitum soongaricum*, которые могут быть перспективными для создания новых препаратов в клинической практике [23].

Солидная карцинома Эрлиха успешно использована при изучении противоопухолевого действия модифицированного арабиноксилана, полученного из экстракта рисовых отрубей (BioBran). Авторы считают, что механизм его противоопухолевого действия, скорее всего, связан со способностью индуцировать апоптоз, а также с иммуномодулирующими свойствами препарата. Препарат влиял на плазменные уровни фактора некроза опухолей – альфа- и гамма-интерферонов, повышая их уровень и, одновременно, снижая иммуноподавляющий цитокин – интерлейкин-10 [24]. Данные, обобщенные в работе [25], касающиеся клинических и экспериментальных исследований BioBran/MGN-3, показывают, что препарат может дополнить традиционную онкотерапию.

Одним из перспективных направлений в создании противоопухолевых препаратов для достижения онкоспецифичности и онколитической активности является введение одного или нескольких дополнительных генов (трансгенов) в вирусный вектор (часто, вирус осповакцины). Удобной моделью для этих целей, как показано в работе Рябченко с соавторами, оказалась асцитная аденокарцинома Эрлиха, на которой были исследованы возможности трансфекции клеток с помощью белкового компонента апоптина (апоА-1) и трансфецирующего реагента липофектамина 2000. Выявлена высокая цитолитическая активность избирательного действия апоптина в индукции апоптоза опухолевых клеток . В результате проведенной работы было показано проникновение апоА-1 в ядра клеток АКЭ и возможность трансфекции в опухолевые клетки. Авторам впервые удалось использовать АКЭ в качестве возможной модели для исследования трансфекции [26]. Изучение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и их белкового компонента апоА-1 представляет несомненный интерес при создании искусственных липосом [27–29].

На асцитной модели АКЭ была изучена способность перитонеальных макрофагов поглощать белковый компонент ЛПВП в процессе метаболической деградации. Показаны различия в спектрах внутриклеточных белков в опухоль-ассоциированных макрофагах и макрофагах здоровых мышей по содержанию апо-Е, а также участие макрофагов в регуляции скорости биосинтеза белка в опухолевых клетках под влиянием ЛПВП и кортизола. Апо-Е может играть роль отрицательной обратной связи в данном механизме повышения скорости биосинтеза белка в опухолевых клетках [30]. В последние годы получены данные об

участии макрофагов в прогрессии опухолей, которое во многом определяется их способностью продуцировать активные формы кислорода, NO-радикалы и ряд цитокинов. Одним из факторов, участвующих в реализации противоопухолевого эффекта макрофагов, может быть апо-Е, содержание которого составляет 10–25 % от общего секретируемого этими клетками белка. В литературе апо-Е известен как ингибитор пролиферации клеток различных тканей, включая опухолевые. Кроме того, показано, что апо-Е снижает экспрессию генов зависимых от b-катенина Wnt-сигнального пути, констутивная активация которого играет важную роль в канцерогенезе. Таким образом, роль макрофагов в регуляции опухолевого роста можно рассматривать как с позиций ингибирующей, так и стимулирующей активности, что зависит от поступления апо-Е белка в составе комплекса или в свободной форме [31, 32].

Изучение регуляции клеточной пролиферации в нормальных и опухолевых клетках по-прежнему интересует исследователей в связи с ростом числа онкологических заболеваний. Внутриклеточный кальций (Ca2+) является тем мессенджером, который регулирует процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза [33]. Незаменимую роль в этих процессах играют также активные формы кислорода (АФК) и показатель pH. Три этих фактора – Ca 2+, АФК и pH взаимосвязаны и оказывают влияние друг на друга. Изучение механизмов подавления и стимуляции пролиферации может быть перспективным подходом в профилактике и в лечении рака. Модель асцитного штамма аденокарциномы Эрлиха, представляющая быстро пролиферирующую клеточную популяцию и имеющая на поверхности клеток рецепторы, регулирующие изменения в транспорте и внутриклеточной концентрации ионов, в первую очередь ионов Ca2+, была использована для этих целей [34, 35]. Исследователями была поставлена задача изучить механизмы, регулирующие рост АКЭ в условиях *in vivo*. Впервые полученные ими результаты свидетельствуют о том, что содержание катионов Ca в асцитных клетках в динамике роста АКЭ зависит от наличия активных форм кислорода. Эта зависимость определяется фазой опухолевого роста и осуществляется за счет повышенного поступления катионов кальция из разных источников – внутриклеточных депо или внеклеточного пространства. Впервые выявлена закономерность между такими параметрами внутриклеточной сигнализации, как Ca2+, NAD(P)H и pH. Полученные данные указывают на то, что в зависимости от стадии опухолевого роста при действии цитостатиков, вместо цитотоксического эффекта может развиться гиперпролиферация, обостряющая течение онкологического процесса [36–38].

Экспериментальная модель аденокарциномы Эрлиха оказалась перспективной и для изучения физических факторов воздействия на опухоль, таких как ФТД, облучение, действие магнитных полей. Фотодинамическая терапия (ФТД) активно применяется последние 50 лет в клинической практике [39, 40]. Проведение экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов опухолевого повреждения ФДТ, способствует её более успешному использованию в лечении широкого спектра опухолей. Подкожно перевиваемая аденокарцинома Эрлиха является адекватной моделью по изучению влияния ФТД на процесс повреждения опухолей, поскольку она обладает так называемым «плоским» ростом, без интенсивного распространения в более глубокие слои тканей. Экспериментальное использование этой модели позволило составить более полную морфологическую картину фотодинамического повреждения опухоли. Проведенные исследования показали, что в генезе опухолевого повреждения опухоли при действии ФДТ, на первое место выходят нарушения микроциркуляторного русла, однако это не исключает и других последующих причин, в том числе некротических, гипоксических и других повреждений, за которыми следует формирование рубца [41, 42].

В процессе применения химиотерапевтических препаратов у онкологических больных развивается противоопухолевая резистентность. Механизмы этого явления, наряду с клинической практикой, могут быть изучены и в экспериментальных условиях при использовании модели АКЭ. У облученных и необлученных мышей F1(CBA x C57BL/6), которым перевивались клетки асцитной аденокарциномы, исследовалась зависимость интенсивности опухолевого роста от дозы инокулированных клеток опухоли. Латентный период от введения клеток до возникновения опухоли оценивали по методу Каплан – Мейера. В результате проведенной работы была разработана модель для изучения влияния лучевого воздействия на противоопухолевую резистентность – солидная форма опухоли АКЭ [43]. Совершенствование методов лучевой терапии приводит не только к эффективности лечения злокачественных новообразований, но и вызывает у больных значительные постлучевые осложнения [44]. Для решения этой проблемы используются средства,

способные защитить нормальные ткани при лучевой терапии. В работе авторов [45] изучены возможности ингибитора eNOS в качестве средства профилактики лучевых повреждений кожи. Исследования выполнены на облученных мышах. В качестве экспериментальной модели была использована АКЭ в солидной форме. Животным вводили соединение, ингибирующее NOS в/в в дозе ¼ LD-16 и существенно снижавшее тяжесть ранних лучевых повреждений кожи, не снижая при этом противоопухолевую эффективность радиотерапии. Анализ экспериментальных данных указывает, что возможные механизмы противоопухолевого действия, в том числе при облучении, напрямую связаны с модификацией иммунного статуса организма [46]. Это нашло подтверждение в исследовании, где было изучено противоопухолевое действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения на модели солидной АКЭ. Показано, что при оптимальной кратности облучения наблюдалась четко выраженная дозовая зависимость противоопухолевого эффекта. Более того, результаты исследований показали, что при определенных режимах воздействия электромагнитного излучения крайне высоких частот можно получать стабильный и выраженный противоопухолевый эффект [47]. Феномен противоопухолевого действия слабых магнитных полей продолжает исследоваться в экспериментальных работах. Комбинированное действие постоянного и переменного низкочастного магнитных полей на процессы апоптоза и некроза, блебинг плазматической мембраны и продукцию оксида азота клетками асцитной карциномы Эрлиха изучено в работе Ю.П. Бельского и соавт. [48]. Особое внимание авторы уделяют их влиянию на процессы апоптоза и некроза, являющиеся необходимыми звеньями ингибирования канцерогенеза. Воздействие магнитных полей в условиях *in vivo* приводило к достоверному увеличению количества клеток на ранней стадии апоптоза, что может быть связано с системным воздействием магнитного поля на организм животного-опухоленосителя. Это подтверждается более длительным периодом выживаемости облученных животных и, возможно, связано со стимулированием иммунного ответа. Кроме того, установлено, что усиление выработки NO, продуцируемой опухолью, может, стимулировать ее рост и тем самым ингибирует активность внутриопухолевых Т-лимфоцитов, что является неблагоприятным фактором. На основании литературных данных, касающихся механизмов образования NO, известно, что под влиянием NO повышается экспрессия белков теплового шока eHsp90 антиоксидантной защиты и ядерного белка P-53, а также изменяется экспрессия белков Bcl-2, которые участвуют в цитотоксической активности макрофагов [49]. В другой работе изучались особенности экспрессии NO-синтаз в зависимости от скорости роста карциномы Эрлиха в экспериментах на мышах с подкожно перевиваемыми опухолями. Результаты иммуногистохимического определения ферментов показали, что экспрессия iNOS выявлялась в опухолях с более высокой скоростью роста на всех контролируемых сроках роста, а более выраженная прогрессия опухоли сопровождалась усилением экспрессии как iNOS, так и eNOS. В медленно растущих опухолях экспрессия iNOS практически не выявлялась [50]. Особенности экспрессии NO-синтаз, влияние повышенной нагрузки NO на опухолевые клетки и организм в целом зависит от многих факторов, включая, например, фенотипические характеристики клеток-мишеней, что требует проведения дополнительного изучения.

Заключение

Таким образом, в обзоре рассмотрено использование модели аденокарциномы Эрлиха в различных экспериментальных исследованиях для оценки целесообразности ее применения при изучении химиопрепаратов, а также факторов некроза опухолей, которые рассматриваются в качестве перспективных противоопухолевых препаратов; нанопрепаратов, обладающих адресной доставкой к специфическим мишеням и модификаторов (природные соединения) с целью повышения эффективности химитерапии и снижения токсического действия цитостатиков. Данная экспериментальная модель является перспективной для изучения механизмов действия трансфекции с использованием белкового компонента апоптина, участвующего во многих метаболических и пролиферативных процессах в опухолевых клетках, противоопухолевой резистентности и противоопухолевого иммунитета. Модель АКЭ была с упехом использована для изучения влияния фотодинамических эффектов на морфологенез опухолевого повреждения. Кроме того, рассмотрены работы, посвященные противоопухолевому действию облучения и магнитных полей на данной модели.

Список литературы

1. Анфимов П.М. Таргетное секвенирование и периферийный мониторинг в онкологии // Успехи молекулярной онкологии. 2016. № 4. С. 13.

2. Ozaslan M., Karagos I.D., Kils I.H., Guldur M.E. Erlich askites carcinoma. Apr. J.Biotech. 2011. № 10 (13). P. 2375–2378.

3. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1962. 463 с.

4. Антипов С.А., Федущак Т.А., Кокорев О.В., Геренг Е.А., Дамбаев Г.Ц., Ермаков А.Е., Уймин М.А., Хлусов И.А. Противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* липидных композитов цисплатина и наночастиц ферромагнетика в углеродной оболочке // Бюллетень сибирской медицины. 2010. № 1. С. 9–16.

5. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Дервишов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: Современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2012. № 1 (9). С. 46–54.

6. Юрова М.Н., Тындык М.Л., Губарева Е.А. Исследование комбинированного действия паклитаксела и рапамицина на модели перевиваемой опухоли Эрлиха // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5. № 4. С. 84.

7. Farma J.M., Puhlmann M., Soriana P.A. Direct evidence for rapid and selective induction of tumor neovascular permeability by tumor necrosis factor and noved delivative colloidal gold, bound tumor necrosis factor. Int. J. Cancer. 2007. № 120 (11). P. 2474–2480.

8. Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Батенева А.В., Романов В.П., Масычева В.И. Противоопухолевые свойства композиционного препарата фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6 (42). С. 36–41.

9. Daniel D., Wilson N.S. Tumor necrosis renaissance as a cancer therapeutic. Curr. Cancer Drug Targets. 2008. Vol. 2. P. 124–131.

10. Balza E., Mortara L., Sassi F. Targeted delivery of tumor necrosis factor-alfa to tumor vessels induces a therapeutic T-cell mediated immune response that protects the host against syngeneic tumors of different histologic origin. Clin.Cancer Res. 2008. Vol. 12. P. 2575–2582.

11. Сейфулла Р.Д. Нанофармакологические препараты // Клиническая фармация. 2012. № 1. С. 30–32.

12. Tamarov K., Wujun Xu., Osmicina L. Temperature responsive porous silicon nanoparticles for cancer therapy-spatiotmporal triggering through infared and radiofrequence electromagnetic heating. J. of Controlled Release. 2016. Vol. 41. P. 220–228.

13. Светицкий П.В., Енгибарян М.А., Златник Е.Ю., Горошинская И.А., Светицкий А.П., Качесова П.С. Перспективы применения наночастиц и гипертермии в лечении рецидивных нерезектабельных опухолей // Онкохирургия. 2012. Т. 4. № 1. С. 91.

14. Медведева Н.Н., Жуков Е.Л., Инжеваткин Е.В. Изучение противоопухолевых свойств модифицированных наноалмазов детонационного синтеза и сорбированного на них доксорубицина на примере асцитной крциномы Эрлиха // Бюл. экспер. биол. и мед. 2015. № 9. С. 93–96.

15. Гольцев А.Н., Бабенко Н.Н., Гаевская Ю.А., Бондарович Н.А., Останков Б.В., Челомбитько О.В. Применение наночастиц на основе ортованадатов редкоземельных элементов для инактивации роста аденокарциномы Эрлиха // Biotechnologia Acta. 2015. Vol. 4. P. 113–121.

16. Турсунова Н.В., Чурин Б.В., Клинникова Н.Г. Противоопухолевая активность соединений природного происхождения // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. [Электронный ресурс]. URL: https://science-education. ru/ru/article/view?id=28056 doi 10.175.13/spno.28056 (дата обращения: 15.03.2019).

17. Kudryavtseva A., Krasnov G., Lipatova A., Alekseev B., Maganova F. Effect of abies sibrica terpenes on cancer and aging associated pathways in human cells. Oncotarget. 2016. № 7. P. 83744–83754.

18. Уразова Л.Н., Султанов В.С., Кузнецова Т.И., Нечаев К.А., Рощин В.И., Никитина Т.В. Противоопухолевая активность препарата Ропрен // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: материалы Международной конференции. СПб.: ФГУН НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора. 2010. 148 с. [Электронный ресурс]. URL: https: //tayga8.com/science/polyprenols_in_oncology (дата обращения: 15.03.2019).

19. Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Разин А.Н. Действие грибов *Lentinus adodes* (Шиитаке) на рост подкожно перевитой аденокарциномы Эрлиха у мышей // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5. № 1. С. 98–104.

20. Зуева Е.П., РазинаТ.Г., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю., Хотимченко Ю.С. Влияние хитозанов с различной молекулярной массой на развитие аденокарциномы Эрлиха и эффективность циклофосфана у мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 82–84.

21. Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н. Влияние фукоидана из морской бурой водоросли *Laminaria Japonica* на развитие аденокарциномы Эрлиха и карциномы Льюис и эффективность циклофосфана у мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 36–39.

22. Злобнова Н.В., Кривошапко О.Н. Изучение противоопухолевой активности компонентов полифенольного комплекса из морской травы *Zostera Marina in vitro* // Научный альманах. 2015. № 8 (10). С. 1025–1027. DOI: 10.17117/na. 20015.08.1025. http://ucom.ru/doc/na.2015.08.1025.pdf.

23. Алефиров А.Н., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Крупская Е.О. Изучение противоопухолевой активности настойки *Aconitum soongaricum* на модели карциномы Эрлиха // Тезисы 8-й конференции по фундаментальной онкологии. СПб., 2012. С. 14–16.

24. Badr El-Din N.B., Noaman E., Gnoneym M. In vivo tumor inhibitory effects of nutritional Rice Bran on Erlich carcinoma-bearing mice. Nutritional and Cancer. 2007. № 60 (2). P. 235–244.

25. Soo Liang Ooi., Debbie McMullen, Terry Golombick. Evidence-Based Review of BioBran/ MGN-3 Arabinoxylan Compound as a Complementary Therapy for Conventional Cancer Treatment. Integrative Cancer Therapy. 2017. Vol. 16 (3). P. 1–14.

26. Рябченко А.В., Твердохлеб Н.В., Князев Р.А. Клетки асцитной карциномы Эрлиха как модель для трансфекции *in vitro* // Фундаментальные исследования. 2014. № 5 (6). С. 1213–1217.

27. Nakayama T., Butler J., Selgal A. Harnessing a physiologic mechanism for siRNA delivery with mimetic lipoprotein particles. Mol. Ther. 2012. Vol. 20. P. 1582–1589.

28. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеины высокой плотности и аполипротеин А-1: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза // Атеросклероз. 2013. № 1. С. 42–53.

29. Зонов Е.В., Кочнева Г.В., Рябчикова Е.И. Противоопухолевый эффект апоптин-продуцирующего рекомбинатного штамма вируса осповакцины *in vivo* связан с блокированием митотического цикла // Вирусология. 2016. № 4. С. 36–41.

30. Суменкова Д.В., Князев Р.А., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Роль макрофагов в регуляции биосинтеза белка в клетках асцитной карциномы Эрлиха // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2 (38). С. 30–34.

31. Moore Z.W.,Hui D.Y. Apolipoprotein E inhibition of vascular hyperplasia and neointima formation requires inducible nitric oxide synthase. J. Lipid Res. 2005. Vol. 46 (10). P. 2083–2090.

32. Yang Y. Wnt signaling in development an disease. Cell and Bioscience. 2012. Vol. 2. № 1. P. 2–14.

33. Gotoh H., Nova T.,I vakiri R. Lipid peroxide-induced relax imbalance differentially mediates CaCo-2 cell proliferation and growth arrest. Cell Proliferative. 2002. Vol. 35. P. 221–235.

34. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Смирнова Л.П., Борунов Е.В. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых

клеток свободными радикалами // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 1. С. 58–61.

35. Ткачук В.А. Мембранные рецепторы и внутриклеточный кальций // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7. № 1. С. 10–15.

36. Замай Т.Н., Замай А.С. Изменение концентрации кальция в асцитных клетках карциномы Эрлиха в динамике ее роста // Рецепция и внутриклеточная сигнализация: материалы Международной конференции. Пущино, 2005. С. 17–20.

37. Кондакова И.В. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами: автореф. ... докт. мед. наук: 14.00.14. Томск, 2005. 44 с.

38. Pervin S., Singh R., Hemandez E. Nitrit oxide in physiologic concentrations target the translational machinery to increase the proliferation of human breast cancer cells. Involvement of mammalian target of rapamicin/elF4E pathway. Cancer Res. 2007. № 67 (1). P. 289–299.

39. Nowis D., Makowski M., Stoklosa T. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. Acta Biol. 2005. № 52 (2). P. 339–352.

40. Кудинова Н.В., Березов Т.Т. Фотодинамическая терапия опухолей: иммунологический аспект лечения // Российский биотерапевтический журнал. 2010. № 1 (9). С. 69–76.

41. Лысенко Ю.А., Косых И.А., Шабанов Д.И., Вирютина В.В., Артюхов В.Г. Жизнеспособность клеток асцитной карциномы Эрлиха на различных стадиях роста опухоли в условиях фотодинамического воздействия // Вестник ВГУ. Серия : химия, биология, фармация. 2013. № 2. С. 120–125.

42. Ростовцев Н.М., Пастернак А.Е., Котляров Н.А. Морфологические изменения в экспериментальной опухоли при фотодинамической терапии // Педиатрический вестник Южного Урала. 2015. № 2. С. 46–49.

43. Иванов А.А., Насонова Т.А., Даренская Н.Г., Добрынина О.А., Сидорович Г.И. Экспериментальная модель исследования радиационного угнетения противоопухолевой резистентности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 4. С. 449–455.

44. Шемяков А.Е., Заичкина С.И., Розанова О.М. Отдаленные лучевые последствия после гипофракционированного облучения протонами солидной карциномы Эрлиха у мышей // Биофизика. 2017. № 1. С. 162–168.

45. Самсонова А.С., Филимонова М.В., Корнеева Т.С., Шевченко Л.И., Филимонова А.С., Макарчук В.М. Возможности применения ингибитора NOS в качестве средства профилактики лучевых повреждений кожи // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5 № 4. С. 103.

46. Введение в молекулярную медицину. М.: «Медицина», 2004. 496 с.

47. Гапеев А.Б., Швед Д.М., Михайлик Е.Н., Корыстов Ю.М., Левитман М.Х., Шапошникова В.В. Исследование противоопухолевого действия низкоинтенсивного электромагнитного изучения крайне высоких частот на модели солидной карциномы Эрлиха // Биофизика. 2009. Т. 54. № 6. С. 1128–1136.

48. Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Данилец М.Г. Клетки опухоли Эрлиха стимулируют продукцию интерферона – Y Т-клетками и не чувствительны к аутокринному оксиду азота // Вопросы онкологии 2004. Т. 50. № 6. С. 689–692.

49. Снигерева А.В., Врублевская В.В., Жмурина М.А., Скарга Ю.Ю., Моренков О.С. Механизмы стимуляции экстраклеточным белком теплового шока 90 (HSP 90) миграции и инвазии опухолевых клеток *in vitro* // Биофизика. 2018. Т. 63. № 6. С. 1154–1163. DOI. 10.1134/SOOO6302918060145.

50. Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Савлучинская Л.А., Голубева И.С., Хоченков Д.А. Особенности экспрессии NO-синтаз (INOS и ENOS) в зависимости от скорости роста карциномы Эрлиха у мышей // Вестник онкологического центра. 2018. Т. 29. № 1–2. С. 40–44.